

**4,1-BENZOXAZEPIN-3-ACETIC DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION**

**Patent number:** JP57035576  
**Publication date:** 1982-02-26  
**Inventor:** ASAKO NORIHIKO; MASUOKA YUTAKA; MABUCHI HIROSHI  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
- international: A61K31/55; C07D267/14  
- european:  
**Application number:** JP19800099003 19800718  
**Priority number(s):** JP19800099003 19800718

[Report a data error here](#)**Abstract of JP57035576**

**NEW MATERIAL:** 4,1-Benzoxazepin-3-acetic derivatives of formula I [R, R1 are H, lower alkyl, phenyl; R2 is H, halogen, lower alkyl which may be substituted with nitro or hydroxyl groups, aralkyl, formula II (n is 1-3; R5, R6 are lower alkyl, heteroring forming along with adjacent nitrogen atom); ring A may be substituted with halogen, nitro, lower alkyl or lower alkoxy] or their salts or esters. **EXAMPLE:** 1-Benzyl-7-chloro-3,5-dihydro-5-beta-phenyl-4,1-benzoxazepin-2(1H)-one-3- acetic ethyl ester. **USE:** They are used as a tranquilizer or synthetic intermediate of medicines. **PREPARATION:** A compound of formula III (R3 is H, lower alkyl; R4 is H, lower acyl) is subjected to ring-closing reaction and, when necessary, the product is hydrolyzed to give the compound of formula IV among compound of formula I.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開  
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭57-35576

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 -C 07 D 267/14  
 A 61 K 31/55

識別記号 庁内整理番号  
 AAE 7306-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)2月26日  
 発明の数 2  
 番査請求 未請求

(全 20 頁)

⑭ 4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸誘導体  
 およびその製造法

⑮ 特 願 昭55-99003  
 ⑯ 出 願 昭55(1980)7月18日  
 ⑰ 発明者 朝子典彦  
 長岡京市八条が丘1丁目4番地  
 (7-304)

⑱ 発明者 舛岡豊  
 吹田市山田西1丁目23番A10-  
 204号  
 ⑲ 発明者 馬渕宏  
 高槻市宮野町3番4-311号  
 ⑳ 出願人 武田薬品工業株式会社  
 大阪市東区道修町2丁目27番地  
 ㉑ 代理人 弁理士 松居祥二

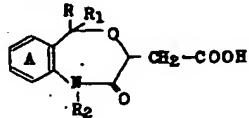
明細書

1. 発明の名称

4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸誘導体  
 およびその製造法

2. 特許請求の範囲

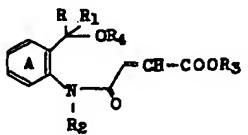
(1) 一般式



〔式中、R および R<sub>1</sub> は同一または異なつて水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルを、R<sub>2</sub> は水素、ハロゲン、ニトロもしくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル、アラルキルまたは式 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sup>R<sub>5</sub></sup><sub>R<sub>6</sub></sub> (式中、n は 1~3 の整数を、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は同一または異なつて低級アルキルまたは隣接する窒素原子と共に形成する異項環を表わす。) で表わされる基をそれぞれ表わす。環 A はハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで

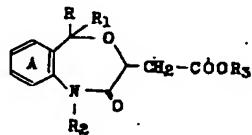
置換されていてもよい。) で表わされる 4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸誘導体その他の、いはそのエステル。

図 一般式



〔式中、R および R<sub>1</sub> は同一または異なつて水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルを、R<sub>2</sub> は水素、ハロゲン、ニトロもしくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル、アラルキルまたは式 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sup>R<sub>5</sub></sup><sub>R<sub>6</sub></sub> (式中、n は 1~3 の整数を、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は同一または異なつて低級アルキルまたは隣接する窒素原子と共に形成する異項環を表わす。) で表わされる基を、R<sub>3</sub> は水素または低級アルキルを、R<sub>4</sub> は水素または低級アルコキシをそれぞれ表わす。環 A はハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは

低級アルコキシで置換されていてもよい。)で表わされる化合物を閉環反応に付し必要により加水分解することを特徴とする一般式



(式中、R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> および環Aは前記と同意義を有する。)で表わされる4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸誘導体の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

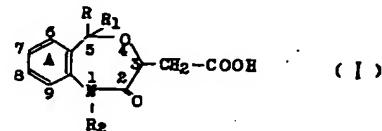
本発明は、精神安定剤として有用な4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸誘導体およびその製造法に関する。

本発明者らは、有用な精神安定剤の探索を目的として種々研究したところ、3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オント-3-酢酸誘導体を有利に製造できる方法を見いだし、このようにして得られた化合物は抗不安作用を中心とした中枢作用、内精神作用を有すること

特開昭57-35576(2)

を見い出し、これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

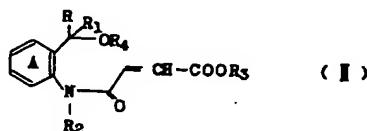
本発明は、(II) 一般式(II)



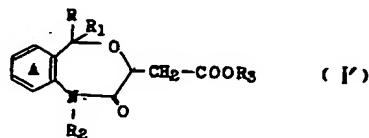
(式中、RおよびR<sub>1</sub>は同一または異なつて水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアエニルを、R<sub>2</sub>は水素、ハロゲン、ニトロもしくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル、アフルキルまたは式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub> <sup>R</sub><sub>6</sub> (式中、nは1~3の整数を、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は同一または異なつて低級アルキルまたは隣接する窒素原子と共に形成する員環環を表わす。)で表わされる基をそれぞれ表わす。環Aはハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい。)で表わされる4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸誘導体、その塩あ

るいはそのエステルおよび

### 4. 一般式(IV)



(式中、R<sub>3</sub>は水素または低級アルキルを、R<sub>4</sub>は水素または低級アシルをそれぞれ表わす。R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> および環Aは前記と同意義を有する。)で表わされる化合物を閉環反応に付し必要により加水分解することを特徴とする一般式(IV)



(式中、R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> および環Aは前記と同意義を有する。)で表わされる4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸誘導体の製造法である。

上記一般式中、R, R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> で表わされる低級アルキルとしては炭素数1~7のものが好

ましくその例としては、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、アリル(allyl)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ヨーベンチル、イソベンチル、1-メチルブロピル、シクロベンチル、ヨーヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、ヨーヘアチル、シクロヘアチルなどが挙げられる。

R<sub>3</sub> で表わされる低級アルキルとしては、炭素数1~4のものが好ましく、その例としては、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、アリル(allyl)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。

R<sub>2</sub> で表わされるアフルキルとしては、たとえばベンジル、フェニルエチル、フェニルアロビルなどが挙げられる。

R<sub>4</sub> で表わされる低級アシルとしては、炭素数2~4のものが好ましく、その例としてはアセチル、プロピオニル、ヨーブチリル、イソブチリルが挙げられる。

R<sub>5</sub> およびR<sub>6</sub> で表わされる低級アルキルとし

では、炭素数1～4のものが好ましく、その例としては、上記R<sub>3</sub>のそれらと同様のものが挙げられる。

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が隣接する窒素原子と共に形成する異項環としては、5～6員のものが好ましく、その例としてはたとえば1-ビロリジニル、1-ビラゾリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ビロリル、1-イミダゾリル、1-ビラゾリル、1-テトラゾリル、セルホリノ、ビペリジノ、1-ビペラジニルなどが挙げられる。

R<sub>6</sub> および R<sub>1</sub> で表わされるハロゲンで置換されてもよいフェニルにおけるハロゲン、R<sub>2</sub> で表わされるハロゲンで置換されてもよい低級アルキルにおけるハロゲン、および環Aに置換されてもよいハロゲンとしては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。

R<sub>6</sub> および R<sub>1</sub> で表わされる低級アルキルで置換されてもよいフェニルにおける低級アルキル、環Aに置換されてもよい低級アルキルとしては、炭素数1～4のものが好ましく、その例とし

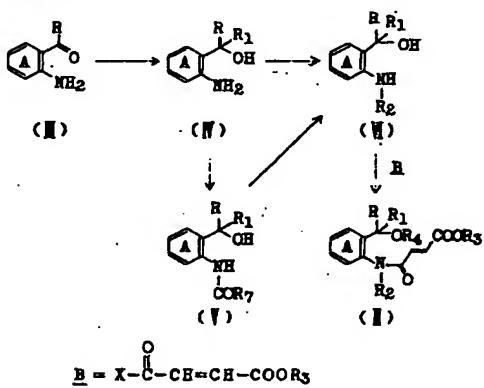
### 特開昭57-35576(3)

ではたとえばメチル、エチル、*iso*-ブロピル、イソブロピル、*tert*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

R<sub>6</sub> および R<sub>1</sub> で表わされる低級アルコキシで置換されてもよいフェニルにおける低級アルコキシ、環Aに置換されてもよい低級アルコキシとしては、炭素数1～4のものが好ましく、その例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどが挙げられる。

本発明の原料物質となる化合物(Ⅰ)の製造は、種々の経路が考えられるが、たとえばつきの経路で製造することができる。なお、以下の式において、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は前記と同意義を有する。

#### 経路 1.



まず化合物(Ⅰ)から化合物(Ⅱ)を得る反応は、通常の還元の条件、たとえば水素化ホウ素ナトリウムによる還元、または接触還元により行なうことができる。さらには、化合物(Ⅰ)を、一般式 R<sub>1</sub>MgY (R<sub>1</sub> は前記と同意義を有する。Y は塩素または臭素を表す) で表わされるグリニヤル試薬による反応に付し、R<sub>1</sub> なる置換基を導入するとともに、対応するアルコール体(Ⅱ)を製造することができる。ついで化合物(Ⅱ)をア

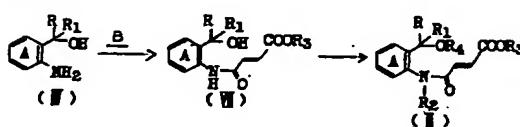
ルキル化して化合物(Ⅲ)とする反応では、化合物(Ⅱ)を酢酸溶液中で相当するカルボニル化合物(反応後 R<sub>2</sub>)を形成する。)と共に、水素化ホウ素ナトリウムの存在下に処理することにより、好収量で化合物(Ⅲ)を得ることができる。この場合のカルボニル化合物としては、たとえばアセトン(反応後に形成される R<sub>2</sub> = イソブロピル)、ベンズアルデヒド(同 R<sub>2</sub> = ベンジル)、メチルエチルケトン(同 R<sub>2</sub> = *sec*-ブチル)、シクロヘキサン(同 R<sub>2</sub> = シクロヘキシル)、アセトフェノン(同 R<sub>2</sub> =  $\alpha$ -フェニルエチル)、クロロアセトアルデヒド(同 R<sub>2</sub> =  $\beta$ -クロロエチル R<sub>2</sub>)、フェニルアセトアルデヒド(同  $\beta$ -フェニルエチル)などが挙げられる。

さらに、化合物(Ⅱ)から化合物(Ⅲ)とする方法としては、化合物(Ⅱ)を  $\beta$ -アシル化して(水素化ベニスリウム等を用いてアドミン:還元:3方法)化合物(Ⅳ)とし、ついで還元して化合物(Ⅲ)を得ることもできる。

ついで、化合物(Ⅱ)を原料として化合物(Ⅰ)を製造する反応におけるアシル化剤としては、

一般式  $\text{X}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}_3$  [式中、Xはヘロゲン(例: 塩素、臭素)を表す。] → 式  $-\text{COR}_3$  [式中、R<sub>3</sub>はアルキル(例: *tert*-ブチルまたはイソブチル)を表す。] で表されるアシル基を基、式  $-\text{COOR}_9$  [式中、R<sub>9</sub>はアルキル(例: エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル)を表す。] で表される基または式  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{R}_4$  で表される基を表す。] で表されるフマル酸モノエステルの反応性誘導体を用いる。反応性誘導体としては、酸ハイド、活性エステル、または酸無水物がよい。酸ハイドを用いる場合、反応は通常の塩基条件下で行ない、塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属塩、またはトリエチルアミン、ジメチルアニリンなどの有機塩基が用いられる。

## 経路 2.



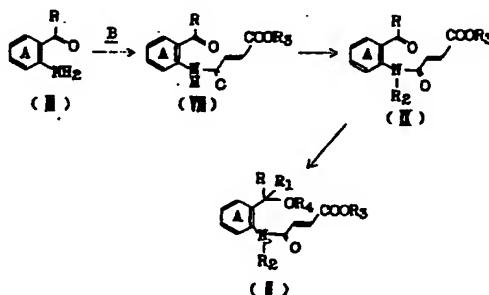
前記の経路1で得られる化合物(IV)を、フマル酸モノエステルの反応性誘導体を用いてアシル化し、化合物(V)を得る。化合物(IV)から化合物(V)へのアシル化は、経路1における化合物(V)から化合物(V')へのアシル化と同様の操作で行なうことができる。化合物(V)はそのまま閉環反応に供し、本発明の目的化合物(I) (R<sub>2</sub>=H)を合成することもできる。化合物(V)をヨーアルキル化する場合、水酸基をアセチル化して保護する方が、副反応を抑え、反応の収率を上げる上で望ましい。アセチル化は、通常用いられるアルコールのアセチル化の条件を用いればよく、たとえば無水酢酸-ビリジン、またはアセチルクロリド-アルカリ溶液で行なう。化合物(V)のアルキル化による化合物(V')への誘導は、通常一般式  $\text{R}'_2\text{Z}$  [式中、R'<sub>2</sub>は低級アルキル、アラルキル、式  $(\text{CH}_2)_n-\text{H}-\overset{\text{R}_5}{\text{C}}-\text{R}_6$  で表されるアルキル化剤、アラルキル化剤、ヨーアミノアルキル化剤等を用いることにより行なわれる。

$\text{R}'_2\text{Z}$  で表されるアルキルハイドとしては、たとえばメチルヨージド、メチルプロミド、メチルクロリド、エチルプロミド、ヒドロキシエチルクロリド、プロピルプロミド、エピクロルヒドリン、ヒドロキシプロピルプロミド、ブチルヨージド、*tert*-ブチルプロミド、シクロヘンチルクロリド、シクロヘキシルプロミド、アリル(allyl)プロミド、2-ブチニルクロリドなどが、アラルキルハイドとしては、たとえば、<sup>d-メチルベンジル</sup>プロミド、ベンジルプロミドなどが、さらにヨーアミノアルキルハイドとしては、ジメチルアミノメチルヨージド、ジメチルアミノエチルクロリド、ジメチルアミノプロピルプロミド、ジエチルアミノメチルプロミド、ジエチルアミノエチルクロリド、モルホリノエチルプロミド、ビペリジノプロピルプロミドなどが用いられる。この誘導基を用いてもよく、誘導基としてはたとえば炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属類と相間移動触媒との組合せたもの、あるいは水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、

カリウムアミド、ナトリウム-あるいはカリウム、メトキシド、またはエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどが挙げられる。

触媒としては、特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、メチレンクロリド、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。

## 経路 3.



化合物(V)をフマル酸モノエステルの反応性

導体<sup>II</sup>でアルキル化して化合物<sup>(IV)</sup>とした後、アルキル化して化合物<sup>(V)</sup>とする。化合物<sup>(V)</sup>のカルボニル基を最後に還元して化合物<sup>(VI)</sup>を製造する。本経路において、化合物<sup>(VI)</sup>から化合物<sup>(IV)</sup>への反応は経路1における化合物<sup>(VI)</sup>から化合物<sup>(V)</sup>へと同様の操作を用いて行なうことができる。また化合物<sup>(IV)</sup>から化合物<sup>(V)</sup>へのヨー-アルキル化は、経路2における化合物<sup>(IV)</sup>から化合物<sup>(V)</sup>への反応と同様の操作により行なうことができる。

この様にして得られた化合物<sup>(VI)</sup>を開環して4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸誘導体<sup>(V')</sup>を製造する。閉環反応は、通常塩基の存在下に行なわれる。

該塩基としては、たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機アルカリ金属塩、あるいは、これらと相間移動触媒(たとえば、テトラブチルアンモニウムプロミド、テトラブチルアンモニウムフルオリドなど)とを組み合わせ

ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属塩を用い、水または、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒と水との混合溶媒中で行なわれる。通常、化合物<sup>(V')</sup> 1モルに対し、約0.1～約1.0モルの塩基を用い、約-5℃～約30℃の反応温度で行なわれる。

また、化合物<sup>(V')</sup>においてR<sub>2</sub>が水素の場合、1位への炭化水素基導入反応により、低級アルキル基、アラルキル基、ヨー置換アミノアルキル基を導入することができる。本炭化水素基導入反応は、原料化合物<sup>(VI)</sup>の製造について記載した経路2の化合物<sup>(IV)</sup>から化合物<sup>(VI)</sup>への反応と同様の操作により行なうことができる。

以上のようにして製造された4, 1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸誘導体<sup>(V')</sup>は、たとえば濃縮、抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶などを行なうことにより、高純度のものとして採取することができる。

また、化合物<sup>(V')</sup>においてR<sub>3</sub>が水素の化

だもの、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機アミン類、ナトリウム-またはカリウムメトキシド、ナトリウム-またはカリウムエトキシド、カリウムtert-ブロトキシド、ナトリウムまたはカリウムアミド、アルミナ、シリカゲルなどが挙げられる。

通常の反応条件としては、化合物<sup>(VI)</sup> 1モルに対して、塩基約0.1～約5モル用いて行なう。反応に用いる溶媒としては特に限定されないが、たとえば水、メタノール、エタノール、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフランなどの中から選ばれる。反応温度は約-10℃～約80℃の間で選ばれるが、好ましくは約0℃～約30℃で行なわれる。この様にして得られた化合物<sup>(V')</sup>は必要により3位のエステルを加水分解して遊離の3-酢酸誘導体を得ることができる。

加水分解は、塩基として炭酸カリウム、水酸化

ヨー-エスアリ  
物は、塩として得ることもできる。塩としては、たとえばナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウムなどとの無機塩、トリエチルアミン、ヨー-ジベンジルアミン、ヨー-メチルヨー-ベンジルアミンなどとの有機アミン塩などが挙げられる。塩として得るには、たとえば化合物<sup>(V')</sup>においてR<sub>3</sub>が水素の化合物を通常の方法たとえば、メタノール、エタノール、エーテル、アセトン、酢酸エチルなどの溶媒に溶かし、上記の塩を形成するに必要な塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの苛性アルカリまたは相当する有機アミン類を等モル量加えることによつて塩として得ることができる。エスアリとしては、3位か-CH<sub>2</sub>-COORの基となる化合物が挙げられる。かくして得られる化合物<sup>(V)</sup>は、哺乳動物(例、マウス、人)に対し抗不安作用を示すので、精神安定剤として有用である。化合物<sup>(V)</sup>のうち、たとえば、1-ベンジル-ア-クロル-3, 5-ジヒドロ-5β-フェニル-4, 1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オーン-3β-酢酸エチル、あるいは1-ベンジル-7-クロル-3,

5-ジヒドロ-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチルは、絶水した雄性ラット(7週令, 175~210g)を用いた抗不安作用を検定するコンフリクト法(ボーグルら, サイコファルマコロギア (Psychopharmacologia), 21巻, 1頁, 1970年)において、20mg/kg(アラビアゴム懸濁液、投与容量0.2ml/100g体重)以上の腹腔内投与により抗不安作用を示す。

また、本発明の化合物(1)のうちたとえば1-ベンジル-7-クロロ-3,5-ジヒドロ-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル, 1-ベンジル-7-クロロ-3,5-ジヒドロ-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル, 7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-エチル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチル, 7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-エチル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾ

に説明する。

なお実施例中、5位に置換基を有する誘導体では、3位と5位とに不齊炭素が存在することにより、化合物の種類によつては2種のラセミのジアステレオマーが得られることがある。この場合両ジアステレオマーそれぞれを、たとえば炭酸カリウム-アルコールの様な条件下に室温で放置した場合、経時にどちらからも同じ割合の平衡混合物に達し、一方が他方に比較して何倍かの量比(デシントメーターで定量)で存在する。このことから、ジアステレオマーの一方は他方にくらべて熱力学的に安定であることがわかる。7員環化合物、特にベンゾジアゼピン系化合物の構造については、X線結晶解析でその立体構造が明らかにされているものが多いが、通常ボート(boat)型をとつている。そこで本発明化合物4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸誘導体の立体構造をボート型と仮定して、分子の安定性を分子模型から検討し、3位と5位の置換基の関係がcisとtransの両方考えられるが、transの方がよ

特開昭57-35576(6)

オキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル, 7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-シクロヘキシル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチル, 7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-シクロヘキシル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチルをマウスに500mg/kg当たり経口投与したところ、死亡例を認めないので、化合物(1)の毒性は低いと考えられる。

本発明による化合物(1)を、たとえば緩和精神安定剤として用いるには、常套手段により薬理的許容し得る担体とともに、緩剤、粉末剤などとして経口的に、該化合物の量として1日約5~20mg/kgとなるように、神経症状の不安や緊張の治療を目的として、上記哺乳動物に投与することができる。

また、化合物(1)は有用な医薬を合成する中間体としても有用である。

以下に実施例を挙げて、本発明をさらに具体的

に説明する。

り安定であると推定した。かかる理由から、両ジアステレオマーを表示する際、一般的により安定な化合物をtransとして3 $\alpha$ , 5 $\beta$ で、より不安定な化合物をcisとして3 $\beta$ , 5 $\beta$ で表示する。

#### 実施例1

3,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

(1) 8-メチルアントラニル酸12.0gをエーテル中、水素化リチウムアルミニウムアリウムで還元して得られる2-メチルアミノベンジルアルコールの粗製物11.4g, 炭酸水素ナトリウム8g, メチレンクロリド150mlの懸濁液に、氷冷下、かきませながら、フマル酸クロリドモノエチルエステル13.0gを滴下する。室温で1時間かきませた後、反応液を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、残留物をイソプロピルエーテルで処理して3-[(8-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-8-メチルカルバモイル)アクリ

ル酸エチルの結晶 11.0 g を得る。イソプロピルエーテルから再結晶する。

融点 77~79°C

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 63.86; H 6.51; N 5.32

実験値: C 63.86; H 6.35; N 5.22

ここで得られた結晶 9.6 g をエタノール 100 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.0 g を加えて、室温で 1 時間かきませた後、濾絞し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾絞し、残留物をイソプロピルエーテルで処理して 3,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ペンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶 8.7 g を得る。

融点 80~81°C

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 63.86; H 6.51; N 5.32

実験値: C 63.79; H 6.38; N 5.40

(b) 3-[(2-ヒドロキシメチルフェニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 13.0 g, ピリ

特開昭57-35576(7)

ジン 8.0 g 溶液に無水酢酸 1.5 ml を加え、室温で 30 分間反応後、反応液を濃縮し、残留物に水を加えて析出する結晶をろ取ると、3-[(2-アセトキシメチルフェニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 14.5 g を得る。エタノールから再結晶する。

融点 106~107.5°C

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>

計算値: C 61.85; H 6.88; N 4.81

実験値: C 61.76; H 6.95; N 4.74

ここで得られた結晶 29.0 g を、冰冷下、かきませながら、水素化ナトリウム 2.6 mg, ジメチルホルムアミド 6 ml の懸濁液に加える。室温で 10 分間かきませた後、再び氷冷し、ヨウ化メチル 0.8 ml を加える。水水にわけ、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去して 3-[(2-アセトキシメチルフェニル)-ヨーメチルカルバモイル]アクリル酸エチルの油状物 3.0 g を得る。

赤外吸収スペクトル: ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

1735(-OAc), 1720(-COOEt), 1660

(-COO-)

核磁気共鳴吸収スペクトル: δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> ppm

1.22(3H, 三重線, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.02(3H, 一重線, OAc), 3.33(3H, 一重線, >H-CH<sub>3</sub>), 5.01(2H, 一重線, -CH<sub>2</sub>-OAc), 6.4~7.5(6H, 多重線, -CH=CH- と芳香環水素)

質量スペクトル:

(m/e) 305 (M<sup>+</sup>)

ここで得られた油状物 15.0 mg のエタノール 3 ml 溶液に、炭酸カリウム 3.5 g を加え、室温で、1.5 時間かきませる。反応液を濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去して、残留物をイソプロピルエーテルで処理すれば、3,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ペンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶 1.3 g を得る。本品の融点、薄層クロマトグラフィーの R<sub>f</sub> 値は実験例 1(b) で得られたもののそれらと一致する。

実施例 2

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3,5-ジヒドロ-4,1-ペンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

3-[(2-アセトキシメチルフェニル)カルバモイル]アクリル酸エチル(実験例 1(b) 参照) 2.9 g と N,N-ジエチルアミノエチルクロリド 2.0 g から、実験例 1(b) と同様の方法により、3-[(2-アセトキシフェニル)-ヨーメチルカルバモイル]アクリル酸エチルの油状物 4 g を得る。

赤外吸収スペクトル: ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

1735(-OAc), 1720(-COOEt), 1660

(>H-CO-)

核磁気共鳴吸収スペクトル: δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> ppm

0.96(6H, 三重線, -H(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.22(3H, 三重線, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.02(3H, 一重線, OAc), 5.04(2H, 一重線, -CH<sub>2</sub>-OAc), 6.53 と 6.85(2H, 二つの多重線, -CH=CH-), 7.0~7.6(4H, 多重線

・芳香環水素)

質量スペクトル:

(m/e) 890 (M<sup>+</sup>)

ここで得られた油状物 4 g から、実施例 1 と同様の方法により、1-(2-ジエチルアミノエチル)-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの油状物 3.1 g を得る。これをシユウ酸塩として結晶化し、エタノールから再結晶して目的物 3.1 g を得る。

融点 148~149°C

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

計算値: C 67.52; H 8.90; N 6.89

実験値: C 67.55; H 8.95; N 6.36

実施例 3

3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

2-アミノベンジルアルコール 4.3 g, アセトン 5 mL, 酢酸 50 mL 溶液に、冰冷下、かきませ

温で 1 時間かきませる。反応液を濾絞し、水を加えて酢酸エチルで抽出、乾燥後、溶媒を留去する。残留物をイソプロピルエーテルで処理して 3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶 6.7 g を得る。

融点 100~101.5°C

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 66.95; H 7.27; N 4.81

実験値: C 66.98; H 7.30; N 4.91

実施例 4

1-シクロヘキシル-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

実施例 3 における出発原料のアセトンの代わりにシクロヘキサンを用い、実施例 3 と同様の操作により 2-シクロヘキシルアミノベンジルアルコールを油状物として得る。

核磁気共鳴吸収スペクトル: δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 0.9~2.2 (10H, 多重線, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-).

特開昭 57-35576 (8)

ながら水素化ホウ素ナトリウム 2.2 g を少しづつ加える。水を加えた後、アルカリ水で中和し、酢酸エチルで抽出、乾燥する。溶媒を留去して、油状の 2-イソプロピルアミノベンジルアルコール 6 g を得る。ここで得られた油状物 6 g, シクロロメタン 80 mL の溶液に、炭酸水素ナトリウム 3 g を加え、冰冷下、かきませながら、フマル酸クロリドモノエチルエステル 4.9 g を滴下する。室温で 1 時間かきませた後、反応液を水洗、乾燥後、濾絞し、残留物をイソプロピルエーテルで処理して 3-[N-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-N-イソプロピルカルバモイル]アクリル酸エチルの結晶 6.7 g を得る。イソプロピルエーテルから再結晶する。

融点 87~88°C

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 66.95; H 7.27; N 4.81

実験値: C 66.86; H 7.15; N 5.02

ここで得られた結晶 6.7 g をエタノール 70 mL に溶解し、炭酸カリウム 640 mg を加えて、室

温で 1 時間かきませる。反応液を濾絞し、水を加えて酢酸エチルで抽出、乾燥後、溶媒を留去する。

残留物をイソプロピルエーテルで処理して 3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶 6.0 g を得る。

質量スペクトル

(m/e) 205 (M<sup>+</sup>)

ここで得られた油状物を用い、実施例 3 と同様の操作により 3-[N-(2-シクロヘキシル)-N-(2-(2-ヒドロキシメチル)フェニル)カルバモイル]アクリル酸エチルを得る。

融点 103~104°C

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 68.86; H 7.60; N 4.23

実験値: C 68.79; H 7.72; N 4.25

得られた化合物を実施例 3 と同様の操作に付し

15 目的物を得る。

融点 79~80°C

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 68.86; H 7.60; N 4.23

実験値: C 68.59; H 7.46; N 4.24

20 実施例 5

3,5-ジヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オノ-3-酢酸エチルの製造

実施例3における出発原料のアセトンの代わりにフェニルアセトアルデヒドの50%フタル酸ジエチル溶液を用い、実施例3と同様の操作により2-(2-フェニルエチル)アミノベンジルアルコールの油状物を得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$

3500~3200(0HとNH)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  ppm

2.9(2H, 三重線,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{ph}$ ),

3.4(2H, 三重線,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{ph}$ ),

4.5(2H, 一重線,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.6

~7.6(9H, 多重線, 芳香環水素)

ここで得られた油状物を用い、実施例3と同様の操作により3-[N-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-N-(2-フェニルエチル)カルバモイル]アクリル酸エチルを得る。

融点 81~82°C

実施例3における出発原料のアセトンの代わりに、クロロアセトアルデヒドの50%水溶液を用い、実施例3と同様の操作により、2-(2-クロロエチル)アミノベンジルアルコールの油状物を得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$

3200~3500(0HとNH)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  ppm

3.3~3.7(4H, 多重線,  $N-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ),

4.53(2H, 一重線,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.4~

7.3(4H, 多重線, 芳香環水素)

ここで得られた油状物を用い、実施例3と同様の操作により3-[N-(2-クロロエチル)-N-(2-(2-ヒドロキシメチル)フェニル)カルバモイル]アクリル酸エチルを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$

3400(-OH), 1720(-COOEt), 1660

(>HCO-)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  ppm

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 71.37; H 6.56; N 3.96

実験値: C 71.41; H 6.51; N 4.05

得られた化合物を実施例3と同様の操作に付し目的物を得る。

無色油状物

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$

1730(-COOEt), 1660(>H-CO-)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  ppm

1.20(3H, 三重線,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.4~

3.3(4H, 多重線,  $-\text{CH}_2\text{COOEt}$  および

$-\text{CH}_2-\text{ph}$ ), 4.26 と 4.47(2H, 二つの

二重線,  $-\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.9~7.5(9H, 多重線

・芳香環水素)

質量スペクトル:

(m/e) 853(M<sup>+</sup>)

実施例4

1-(2-クロロエチル)-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オノ-3-酢酸エチルの製造

1.21(3H, 三重線,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3.

4~3.9(4H, 多重線,  $N-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$ ),

4.53(2H, 一重線,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ),

6.52 と 6.84(2H, 二つの二重線,

$-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 6.9~7.7(4H, 多重線,

芳香環水素)

質量スペクトル:

(m/e) 311(M<sup>+</sup>)

得られた化合物を実施例3と同様の操作に付し目的物を得る。

融点 78~79°C

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>C1

計算値: C 57.79; H 6.82; N 4.49

実験値: C 57.77; H 6.70; N 4.46

実施例7

1-ベンジル-7-クロロ-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オノ-3-酢酸エチルの製造

5-クロロアントラニル酸17.2gを水素化リチウムアルミニウム7.6gで還元して、2-

特開昭57-35576(10)

赤外吸収スペクトル:  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$

3400(-OH), 1720(-COOEt), 1660

(>N-CO-)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$   $\text{ppm}$

1.22(3H, 三重線, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.

23(2H, 一重線, -CH<sub>2</sub>-OH), 4.57と

5.17(2H, 二つの二重線, >N-CH<sub>2</sub>-ph)

, 6.32と6.88(2H, 二つの二重線,

-CH=CH-), 7.0~7.6(8H, 多重線,

芳香環水素)

ここで得られた油状物4.4gから、実施例3

と同様の方法により、1-ベンジル-4-クロロ-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶4.0gを得る。

融点 107~109°C

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 64.25; H 5.39; N 3.75

実験値: C 64.56; H 5.40; N 3.90

実施例5

C1 12.86

実験値: C 69.87; H 6.64; N 4.98;

C1 12.62

ここで得られた結晶5gをジクロロメタン100mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム4gを加え、氷冷下にかきまぜながら、フマル酸クロリドセノエチルエステル3.5g、ジクロロメタン5mlの溶液を約40分間で滴下する。反応液を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を留去すると、3-[4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリン5gを、水酢酸50mlに溶解し、アセトン3.14mlを加え、氷冷下にかきまぜながら水素化水素ナトリウム2.44gを、約30分間に加える。反応液を氷水中にあけて、酢酸エチルで抽出し、有機層を希硫酸ナトリウム水溶液で3回洗つた後、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を留去すると、 $\alpha$ -イソプロピル-4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリン5.28gを得る。ヨウヘキサンから再結晶する。

融点 138~140°C

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 65.75; H 6.02; N 3.49;

C1 8.82

実験値: C 65.87; H 6.09; N 3.33;

C1 8.89

ここで得られた結晶4gを、エタノール60ml

アミノ-5-クロロベンジルアルコールの結晶1

4.4gを得る。

融点 109~110°C

元素分析値 C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>NOCl

計算値: C 53.34; H 5.12; N 8.89

実験値: C 53.37; H 5.01; N 8.88

ここで得られた結晶3.2gとベンズアルデヒド2.4mlから、実施例3と同様な方法により、2-ベンジルアミノ-5-クロロベンジルアルコールの結晶3.6gを得る。

融点 59~61°C

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NOCl

計算値: C 67.88; H 5.70; N 5.65

実験値: C 67.81; H 5.64; N 5.61

ここで得られた結晶3.4gから、実施例3と同様な方法により、3-[ $\beta$ -ベンジル- $\alpha$ -(2-ヒドロキシメチルフェニル)カルバモイル]アクリル酸エチルの粗製油状物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル)で精製して、無色油状物4.5gを得る。

4-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル $\alpha$ および7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの製造

4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリン5gを、水酢酸50mlに溶解し、アセトン3.14mlを加え、氷冷下にかきまぜながら水素化水素ナトリウム2.44gを、約30分間に加える。反応液を氷水中にあけて、酢酸エチルで抽出し、有機層を希硫酸ナトリウム水溶液で3回洗つた後、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を留去すると、 $\alpha$ -イソプロピル-4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリン5.28gを得る。ヨウヘキサンから再結晶する。

融点 57~58°C

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NOCl

計算値: C 69.68; H 6.58; N 5.08;

KC溶解し、炭酸カリウム0.95gを加え、室温で3時間かきませる。反応液を濾過し、水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル150gを用いてカラムクロマトグラフィーで分離する。トルエン-酢酸エチル(100:1)で溶出すると、はじめに溶出された部分から、7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3α-酢酸エチル1.6gを得る。酢酸エチル-ユーハキサンから再結晶する。融点 128~130°C

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 65.75; H 6.02; N 3.49; Cl 8.82

実験値: C 65.69; H 6.11; N 3.56; Cl 8.64%

ついで、3β,5β体と、3α,5β体との混合物を油状物として1.0g得る。

つぎにトルエン-酢酸エチル(20:1)で溶

(α-ヒドロキシベンジル)アニリンを得る。

融点 110~112°C

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>Cl

計算値: C 72.25; H 7.02; N 4.44; Cl 11.23

実験値: C 72.46; H 6.96; N 4.31; Cl 11.34

ここで得られた化合物を用い、実施例5と同様の操作により3-[X-[(4-クロロ-2-(α-ヒドロキシベンジル)フェニル)]-ヨウシクロヘキシカルバモイル]アクリル酸エチルを得る。

融点 63~64°C

質量スペクトル

(m/e) 444, 443 (M<sup>+</sup>)

得られた化合物を実施例5と同様の操作に付し目的物を得る。

3β,5β体

融点 114~116°C

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 67.94; H 6.39; N 3.17;

特開昭57-35576(1)

出すると、7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3α-酢酸エチル1.0gを得る。

油状物

赤外吸収スペクトル: ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

1735(-COOEt), 1660(>H-CO-)

質量スペクトル:

(m/e) 401, 403 (M<sup>+</sup>)

実施例2

7-クロロ-1-シクロヘキシル-3,5-ジヒドロ-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3α-酢酸エチル、および7-クロロ-1-シクロヘキシル-3,5-ジヒドロ-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3β-酢酸エチルの製造

実施例3における出発原料のアセトンの代わりKCシクロヘキサンを用い、実施例3と同様の操作によりヨウシクロヘキシル-4-クロロ-2-

Cl 8.02

実験値: C 67.98; H 6.38; N 3.18; Cl 7.99

なお3α,5β体は3β,5β体との混合物として得られる。

実施例3

1-ベンジル-7-クロロ-3,5-ジヒドロ-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3α-酢酸エチルおよび1-ベンジル-7-クロロ-3,5-ジヒドロ-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3β-酢酸エチルの製造

実施例3における出発原料のアセトンの代わりにベンズアルデヒドを用い、実施例3と同様の操作によりヨーベンジル-4-クロロ-2-(α-ヒドロキシベンジル)アニリンを得る。

核磁気共鳴吸収スペクトル: δ<sub>ppm</sub> CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O

4.26(2H, 一重線, -CH<sub>2</sub>Ph),

5.80(1H, 一重線, >C=O)

ここで得られた化合物を用い、実施例3と同様

の操作により 3-( $\alpha$ -ベンジル- $\beta$ -[4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)フェニル]カルバセイル)アクリル酸エチルを得る。

融点 140~143°C

元素分析値: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub>

計算値: C 63.42; H 5.04; N 3.89;  
Cl 9.85

実験値: C 63.54; H 5.01; N 4.18;  
Cl 10.22

得られた化合物を実施例3と同様の操作に付し、目的物を得る。

3 $\alpha$ ,5 $\beta$ 体

融点 116°C

元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 69.40; H 5.37; N 3.11;  
Cl 7.88

実験値: C 69.31; H 5.19; N 3.07;  
Cl 8.01

3 $\beta$ ,5 $\beta$ 体

融点 117°C

酸エチル 6.6 g を得る。

元素分析値: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 63.78; H 4.51; N 3.81;  
Cl 9.91

実験値: C 63.73; H 4.37; N 4.24;  
Cl 10.26

質量スペクトル:

(m/e) 357, 359 (M<sup>+</sup>)

ここで得られた結晶 6.2 g を、ジメチルホルムアミド 30 mL に溶解し、これに水素化ナトリウム 0.93 g (50% オイル) を加え、室温で約 30 分かきませながら、ヨウ化メチル 1.8 mL を 10 分間に滴下する。滴下後、1 時間かきませる。水にあけてエーテルで抽出し、抽出液を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去すると、3-( $\alpha$ -[2-ベンゾイル-4-クロロフェニル]- $\beta$ -メチルカルバセイル)アクリル酸エチルの油状物 5.4 g を得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup>

1720(COOEt), 1660(>C=O)

特開昭57-35576(12)

元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 69.40; H 5.37; N 3.11;  
Cl 7.88

実験値: C 69.42; H 5.33; N 3.04;  
Cl 8.03

実施例 11

7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-メチル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル、および7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-メチル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの製造

2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン 5 g をジクロロメタン 50 mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 4 g を加え、氷冷下でかきませながら、フマル酸クロリドモノエチルエスチル 3.5 g、ジクロロメタン 50 mL の溶液を約 30 分間で滴下する。加え終つた後、反応液を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると、3-(2-ベンゾイレ-4-クロロフェニルカルバセイル)アクリル

被磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$  ppm

3.20 (3H, 一直線, >H-CH<sub>3</sub>)

本品 5.4 g をメタノール 50 mL に溶解し、氷冷下かきませながら水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ加える。薄層クロマトグラフィーで反応を追跡し、原料が消失したところで反応液を濃縮する。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ついで溶媒を留去して得られる油状物をエタノール 30 mL に溶解する。本溶液に炭酸カリウム 2.3 g を加え、室温で 3 時間かきませる。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去すると、7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-メチル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチルの結晶を得る。酢酸エチルから再結晶する。

融点 182~184°C

元素分析値: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 64.25; H 5.39; N 3.75;

C1 9.49

実験値： C 64.11; H 5.43; N 3.72;  
C1 9.97

結晶母液を、シリカゲル50gを用いてカラムクロマトグラフィーで分離すると、トルエン-酢酸エチル(40:1)で溶出される部分から、また $3\alpha,5\beta$ 体と $3\beta,5\beta$ 体との混合物0.5gを得る。ついで $3\beta,5\beta$ 体の結晶0.5gを得る。

融点 98~99°C

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>C1

計算値： C 64.25; H 5.89; N 3.75;  
C1 9.49  
実験値： C 64.11; H 5.18; N 3.75;  
C1 9.43

実施例/2

7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-エチル- $5\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル、および7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-エチル- $5\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの製造

質量スペクトル：

(m/e) 387, 389 (M<sup>+</sup>)

$3\alpha,5\beta$ 体

油状物

赤外吸収スペクトル： $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>

1730(-COOEt), 1660(>C=O-)

実施例/2

7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-(2-フェニルエチル)- $5\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル、および7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-(2-フェニルエチル)- $5\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの製造

4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリン4gをジクロロメタン50mLに溶解し、炭酸水素ナトリウム3gを加え、氷冷下かきながら、フェニルアセチルクロリド3.1gを20分間に滴下する。反応液を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を留去すると、 $\alpha$ -フェニル

特開昭57-35576(13/

1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの製造

実施例/1の第二工程で用いられるヨウ化メチルの代わりに、ヨウ化エチルを用い、実施例/1と同様の操作により3-( $\beta$ -(2-ベンゾイル-4-クロロフェニル)- $\beta$ -エチルカルバモイル)アクリル酸エチルを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル： $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>

1720(-COOEt), 1660(>C=O-)

核磁気共鳴吸収スペクトル： $\delta$  ppm

1.12(3H, 三重線, H-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

3.40(2H, 多重線, H-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

得られた化合物を実施例/1と同様の操作に付し目的物を得る。

$3\beta,5\beta$ 体

融点 106~107°C

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>C1

計算値： C 65.03; H 5.72; N 3.61;

C1 9.14

実験値： C 65.12; H 5.79; N 3.69;

C1 8.92

ナセチル-4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリンの結晶5.4gを得る。

融点 138~140°C

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>C1

計算値： C 71.68; H 5.16; N 3.98;

C1 10.08

実験値： C 71.82; H 5.26; N 3.98;

C1 10.37

質量スペクトル：

(m/e) 463, 465 (M<sup>+</sup>)

ついで、水素化アルミニウムリチウム1.2gを、無水エーテル80mLに懸濁させ、かきませながら加熱還流する。本懸濁液へ上で得られた結晶4gのエーテル溶液を滴下する。3時間反応後、反応液を水冷し、酢酸エチル8mLで分解し、水1.8mL、1.5%水酸化ナトリウム水溶液1.3mL、水4mLの順で加えた後、析出する無機物をろ過する。ろ液を減圧留去すると、 $\alpha$ -(2-フェニルエチル)-4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリンの油状物4gを得る。

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$  <sub>ppm</sub>  
 2.62 (2H, 多重線,  $-\text{CH}_2\text{ph}$ ).  
 3.18 (2H, 多重線,  $-\text{NHCH}_2\text{w}$ ).  
 5.40 (1H, 一重線,  $-\text{CHOH}$ )

ここで得られた油状物4.8gをジクロロメタン100mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム3gを加え、氷冷下かきまぜながら、フマル酸モノクロリドモノエチルエステル2.3g、ジクロロメタン3mlの溶液を30分間に滴下する。反応液を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を留去すると、3-[(E)-[4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシペニジル)アエニル]-3-[(2-フェニルエチル)カルバセイル]アクリル酸エチルの油状物5.8gを得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>  
 3400(OH), 1720(COOEt), 1660

(>NCO), 1620(-CH=CH-)

ここで得られた油状物5.8gをエタノール50mlに溶解し、炭酸カリウム1.5gを加え、室温で3時間かきまぜる。反応液を濾過し、水を加えて

質量スペクトル:

(m/e) 46.3, 46.5 (M<sup>+</sup>)

実施例14

7-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3,5-ジヒドロ-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オノ-3 $\alpha$ -酢酸エチル、および7-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3,5-ジヒドロ-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オノ-3 $\beta$ -酢酸エチルの製造

実施例14に記載した3-(2-ベンゾイル-4-クロロフェニルカルバセイル)アクリル酸エチル10.8gをメタノール150mlに懸濁し、氷冷下にかきまぜながら、水素化ホウ素ナトリウム1.5gを約1時間に加える。反応液を濾過し、水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を留去すると、3-[(2-(<math>\alpha</math>-ヒドロキシベンジル)-4-クロロフェニルカルバセイル)アクリル酸エチルの結晶7.5gを得る。

特開昭57-35576(14)  
 酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を留去後、得られた粗生成物を、シリカゲル150gを用いてカラムクロマトグラフィーで分離する。トルエン-酢酸エチル(50:1)で溶出すると、最初のフラクションから、7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オノ-3 $\beta$ -酢酸エチルの結晶2.4gを得る。

融点 133~135°C

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 69.89; H 5.65; N 3.02;  
 Cl 7.64

実験値: C 70.01; H 5.65; N 2.94;  
 Cl 7.80

ついでトルエン-酢酸エチル(20:1)で溶出したフラクションから、3 $\alpha$ ,5 $\beta$ 体の油状物2.1gを得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>  
 1735(COOEt), 1660(>NCO-)

融点 125~126°C

質量スペクトル:

(m/e) 359, 361 (M<sup>+</sup>)

ここで得られた結晶5.5gをビリジン15mlに溶解し、無水酢酸5mlを加え、室温で1時間放置する。反応液を濾過し、氷水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を希塩酸で洗い、ついで水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を留去すると、対応する0-アセチル体の結晶4.2gを得る。

本結晶2gをジメチルホルムアミド12mlに溶解し、水素化ナトリウム0.52gを加え、室温で30分かきまぜた後、ジエチルアミノエチルブロミド異性体1.7g、ジメチルホルムアミド5mlの溶液を10分間に滴下する。さらに1時間かきまぜた後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を留去すると3-[(2-(<math>\alpha</math>-アセトキシベンジル)-4-クロロフェニル)-2-(2-ジエチルアミノエチル)カルバセイル]アクリル酸エチルの油状物1.8gを得る。

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$  <sub>ppm</sub> <sup>CC14</sup>

0.98 (6 H, 三重線,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ),

1.28 (3 H, 三重線,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ),

2.82 (4 H, 四重線,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ),

4.20 (2 H, 四重線,  $\text{COOC}_2\text{CH}_3$ ),

6.68 (2 H, 二つの二重線,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ),

ここで得られた油状物 1.8 g をエタノール 2

5 mL に溶解し、炭酸カリウム 0.6 g を加え、室

温で 3 時間かきませる。反応液を濾絞し、水を加

え、酢酸エチルで抽出後、水洗、乾燥する。溶液

を留去して得られる残留物を、シリカゲル 50 g

を用いてカラムクロマトグラフィーで分離する。

ジクロロメタン-メタノール (40:1) で最初

に溶出される部分から、7-ジクロロ-1-(2-

ジエチルアミノエチル)-3,5-ジヒドロ-5

$\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2

(1 H)-オン-3- $\alpha$ -酢酸エチルの結晶 0.4

g を得る。

融点 122~124°C

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl

特開昭57- 35576(15)

計算値: C 65.42; H 6.81; N 6.10;

C1 7.73

実験値: C 65.60; H 6.71; N 6.23;

C1 7.77

ついでジクロロメタン-メタノール (20:1)

で溶出したフракションより、3  $\beta$ ,5  $\beta$  体の油

状物 0.8 g を得る。酢酸塩として結晶化する。

融点 135~137°C

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl·1.5(COOH)<sub>2</sub>

計算値: C 56.60; H 5.77; N 4.72;

C1 5.97

実験値: C 56.83; H 5.73; N 4.46;

C1 6.04

実施例 5

3,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1 H)-オン-3-酢酸エチルの製造

実施例 1 で得られる 3,5-ジヒドロ-1-メ

チル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1 H)

-オン-3-酢酸エチル 4 g, メタノール 20 mL

水 10 mL の溶液に、1 H-水酸化ナトリウム水溶液 10 mL を加え、室温でかきませる。2 時間後、1 H-塩酸で pH 約 4 として濃縮すると、結晶が次第に析出する。結晶をろ取し、水洗すると 3,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1 H)-オン-3-酢酸を得る。

融点 61~65°C

元素分析値: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·3/4H<sub>2</sub>O

計算値: C 57.94; H 5.87; N 5.68

実験値: C 57.95; H 5.78; N 5.59

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> <sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>

1706, 2800~3000(-COOH), 1660

(>HCO-)

実施例 6

3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビ

ン-2 (1 H)-オン-3-酢酸エチルの製造

2-アミノベンジルアルコール 1.23 g, ジ

クロロメタン 40 mL の溶液に、炭酸水素ナトリウ

ム 2 g を加え、氷冷下、かきませながらフマル酸

クロリドセノエチルエステル 1.8 g を少しづつ

加える。室温にもどして 3 時間かきませた後、水

にあけてジクロロメタンで抽出する。抽出液を水

洗、乾燥後濃縮すると、3-(H-(2-ヒドロ

キシメチルフェニル)カルバモイル)アクリル酸

エチルの結晶 2 g を得る。エタノールから再結晶

する。

融点 135.5~136°C

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

計算値: C 62.23; H 6.06; N 5.61

実験値: C 62.79; H 6.02; N 5.81

ここで得られた結晶 1 g をエタノール 50 mL

溶解し、室温で炭酸カリウム 0.56 g を加えて

かきませる。9 時間後、エタノールを約半量に濃

縮し、ついで水を加えて酢酸エチルで抽出する。

抽出液は水で洗い乾燥する。溶液を留去すると 3

,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼビン-

2 (1 H)-オン-3-酢酸エチルの結晶 0.1

2 g を得る。エーテルから再結晶する。

融点 95.5~96°C

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

計算値: C 62.63; H 6.05; N 5.61  
 実験値: C 62.65; H 6.07; N 5.83  
 核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$  <sub>CDCl<sub>3</sub></sub> ppm  
 1.21(3H, 三重線, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),  
 2.5~3.4(2H, 多重線, -CH<sub>2</sub>-CO),  
 4.15(2H, 四重線, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),  
 4.4~5.1(3H, 多重線,  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ ,  
 およびO-CH-CH<sub>2</sub>-), 9.45(1H, 一重  
 線, -NH-)

実施例/7.

1-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5-メチル  
 -4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オ  
 ン-3-酢酸エチルの製造

2-( $\alpha$ -ヒドロキシエチル)アニリン3.2  
 gを、酢酸5.0 gに溶解し、ベンズアルデヒド2  
 .8 gを加え、氷冷下かきませながら水素化ホウ  
 素ナトリウム1.2 gを約30分で加える。反応  
 液を氷水中にあけて、酢酸エチルで抽出し、有機  
 層を希水酸化ナトリウム水溶液で3回洗つた後、  
 水洗、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去す

メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)  
 -オノン-3-酢酸エチル5.0 gを得る。酢酸  
 エチル- $\alpha$ -ヘキサンから再結晶する。

融点 118~120°C

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 71.37; H 6.56; N 3.96

実験値: C 71.19; H 6.56; N 4.11

実施例/8.

1-ベンジル-7-クロロ-5-(2-クロロ  
 フエニル)-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾ  
 オキサゼビン-2(1H)-オノン-3-酢酸エチ  
 ル

実施例/7における出発原料の2-( $\alpha$ -ヒド  
 ロキシエチル)アニリンの代わりに、4-クロロ  
 -2-(2-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)  
 アニリンを用い、実施例/7と同様の操作により  
 1-ベンジル-4-クロロ-2-(2-クロロ- $\alpha$   
 -ヒドロキシベンジル)アニリンを油状物として  
 得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

時間昭57-35576(16)  
 ると、油状物として1-ベンジル-2-( $\alpha$ -ヒ  
 ドロキシエチル)アニリン5gを得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

3400(OH)

ここで得られた本油状物をジクロロメタン40  
 mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム3gを加え、氷  
 冷下かきませながら、フマル酸クロリドモノエチ  
 ルエステル4.7gを少しづつ加える。40分後、  
 反応液を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を  
 留去すると3-(N-ベンジル-3-[2-( $\alpha$ -  
 -ヒドロキシエチル)フェニル]カルバモイル)  
 アクリル酸エチル6gを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

3400(OH), 1720(COOEt), 1660

(>NCO), 1620(-CH=CH-)

ここで得られた本油状物6gを、エタノール7  
 mlに溶解し、炭酸ガリウム1.2gを加え室温  
 で3時間かきませる。反応液を濃縮し、水を加え  
 酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去  
 すると、1-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5-

3400(OH)

質量スペクトル

(m/e) 357, 359, 361(M<sup>+</sup>)

ここで得られた化合物から、実施例/7と同様  
 の操作により、フマル酸クロリドモノエチルエス  
 テルを反応させるとにより3-(N-ベンジル  
 -3-[4-クロロ-2-(2-クロロ- $\alpha$ -ヒド  
 ロキシベンジル)フェニル]カルバモイル)アクリル酸エチ  
 ルを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

3400(OH), 1720(COOEt), 1660

(>NCO), 1620(-CH=CH-)

得られた化合物を実施例/7と同様の操作に付  
 し目的物を得る。

融点 126~127°C

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>C1

計算値: C 64.47; H 4.79; N 2.89;

C1 14.64

実験値: C 64.67; H 4.65; N 2.91;

C1 14.51

### 実施例/9

1-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1H)-オーン-3-酢酸エチルの製造

ヨウ化メチル23.5g, マグネシウム4g, 無水エーテル80mLから調製されたメチルマグネシウムヨウジド溶液に、氷冷下、アントラニル酸メチルエステル5g, 無水エーテル50mLの溶液を少しづつ加えていく。加え終つた後、2時間還流する。冷後、塩化アンモニウム水溶液で分解した後、エーテルで抽出する。水洗、乾燥後、エーテルを留去すると2-( $\alpha$ -ヒドロキシイソプロピル)アニリン5.5gを油状物として得る。

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$  <sub>ppm</sub> CCl<sub>4</sub>  
1.60 (6H, 一重線,  $\times$  <sub>CH<sub>3</sub></sub> / <sub>CH<sub>2</sub></sub>)

本油状物1.2gを酢酸20mLに溶解し、ベンズアルデヒド1.1gを加え、氷冷下かきませながら水素化ホウ素ナトリウム0.45gを加える。反応液を水水中にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で3回洗つか

ここで得られた化合物1.3gをエタノール20mLに溶かし、炭酸カリウム1.0gを加え室温でかきませる。1時間後、50mLの水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶液を留去すると1-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1H)-オーン-3-酢酸エチル0.6gを得る。

融点 105~106°C

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 71.91; H 6.86; N 3.81

実験値: C 72.03; H 6.83; N 3.81

### 実施例/20

3,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1H)-オーン-3-酢酸エチルの製造

実施例/9における原料のベンズアルデヒドの代わりにアセトンを用い、実施例/9と同様の操作により3-イソプロピル-2-( $\alpha$ -ヒドロキシイソプロピル)アニリンを油状物として得る。

### 特開昭57- 35576(17)

後、水洗、乾燥する。溶液を留去すると油状物と3-イ-ベンジル-2-( $\alpha$ -ヒドロキシイソプロピル)アニリン1.3gが得られる。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

3380(OH)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$  <sub>ppm</sub> CCl<sub>4</sub>

1.50 (6H, 一重線,  $\times$  <sub>CH<sub>3</sub></sub> / <sub>CH<sub>2</sub></sub>)  
4.18 (2H, 一重線, -NHCH<sub>2</sub>ph)

ここで得られた化合物1gをジクロロメタン20mLに溶かし、炭酸水素ナトリウム1.2gを加えた溶液に室温で少しづつフマル酸クロリドモノエチルエステル0.8g、ジクロロメタン30mLの溶液を加える。反応液は水洗した後、乾燥する。溶液を留去すると3-[3-( $\alpha$ -ヒドロキシイソプロピル)フェニル]カルバゼイル)アクリル酸エチル1.3gを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

3400(OH), 1720(COOEt), 1660  
(>HCO), 1620(-CH=CH-)

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

3400(OH)

ここで得られた化合物を用い、実施例/9と同様の操作によりフマル酸クロリドモノエチルエスチルを反応させることにより3-[3-(2-( $\alpha$ -ヒドロキシイソプロピル)フェニル)-3-イソプロピルカルバゼイル]アクリル酸エチルを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

3400(OH), 1720(COOEt), 1660  
(>HCO), 1620(-CH=CH-)

得られた化合物を、実施例/9と同様の操作に付し目的物を油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

1780(COOEt), 1670(>HCO)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$  <sub>ppm</sub> CCl<sub>4</sub>

1.0~1.8 (12H, 多重線,  $\times$  <sub>CH<sub>3</sub></sub> と  
H-CH<sub>2</sub> <sub>CH<sub>3</sub></sub> / <sub>CH<sub>2</sub></sub> ), 3.0~4.8 (4H, 多重線,  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> と >CHCH<sub>2</sub>COOEt と  
H-CH<sub>2</sub> <sub>CH<sub>3</sub></sub> / <sub>CH<sub>2</sub></sub> ), 2.6 (2H, 多重線,



質量スペクトル：

(m/e) 319 (M<sup>+</sup>)

実施例2/

3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-5,5-ジフェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2

(1H)-オーン-3-酢酸エチルの製造

実施例1/における原料、メチルマグネシウムヨウジドの代わりに、フェニルマグネシウムブロミドを用い、実施例1/と同様の操作により2-( $\alpha$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニル)ベンジルアニリンを得る。

融点 119~120°C

質量スペクトル

(m/e) 278 (M<sup>+</sup>)

ここで得られた化合物に、実施例1/におけるベンズアルデヒドの代わりにアセトンを反応させ、 $\beta$ -イソプロピル-2-( $\alpha$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニル)ベンジルアニリンを得る。

質量スペクトル

特開昭57-35576(18)

(m/e) 317 (M<sup>+</sup>)

ここで得られた化合物に、実施例1/と同様の操作によりアクリル酸クロリドモノエチルエステルを反応させ、3-[ $\beta$ -(2-( $\alpha$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルベンジル)フェニル)- $\beta$ -イソプロピルカルバモイル]アクリル酸エチルを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル: ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>

3350(-OH), 1720(-COOEt), 1660'  
(>N-CO-)

得られた化合物を実施例1/と同様の操作に付し目的物を得る。

融点 169~170°C

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 78.82; H 6.59; N 3.16

実験値: C 78.94; H 6.62; N 3.53

質量スペクトル

(m/e) 448 (M<sup>+</sup>)

代理人 弁理士 松居井二郎

手 続 補 正 書 (自発)

昭和 55 年 9 月 4 日

特許庁長官版

1. 事件の表示

昭和 55 年特許願第 99003 号

2. 発明の名称

4,1-ベンゾオキサゼビン-3-酢酸導体  
およびその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区道修町2丁目27番地

名 称 (293) 武田薬品工業株式会社

代表者 小西新兵衛

金林 育四郎

4. 代理人

住 所 大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社 大阪工場内

氏 名 弁理士(5844) 松居 一祥

東京地検第1控訴庭 (特許法課) 電話 278-2219

4. 補正の対象

明細書の発明の詳細を説明の範

5. 補正の内容

(1) 明細書第 6-8 頁第 1-8 行の後に以下の記載  
を挿入する。

(以下余白)

## 実施例 2-2

7-クロロ-3,5-ジヒドロ-5,5-ジフエニル-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1日) - オン-3-酢酸エチルの製造

フェニルプロミド 1.9 g, マグネシウム 2.6 g, 無水エーテル 100 ml から調製されたフェニルマグネシウムプロミド溶液に、冰冷下、2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン 1.0 g, 無水エーテル 100 ml の溶液を少しづつ加えていく。加え終つた後、1時間還流する。冷後、塩化アンモニウム水溶液で分解した後、エーテルで抽出する。水洗、乾燥後、エーテルを留去すると 2-ジフェニルメタンカルビニル-4-クロロアニリン 1.2 g を得る。

融点 112~114 °C

本結晶 2 g を酢酸 60 ml に溶解し、アセトン 0.75 ml を加え、冰冷下かきまぜながら水素化ナトリウム 0.37 g を加える。30 分後、反応液を冰水中にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機

層を稀水酸化ナトリウム水溶液で3回洗つた後、水洗、乾燥する。溶媒を留去すると、N-イソブロピル-2-ジフェニルメタンカルビニル-4-クロロアニリンの結晶 2 g を得る。

融点 108~109 °C

本結晶 2 g をジクロロメタン 30 ml に溶かし、炭酸水素ナトリウム 1.5 g を加えた溶液に、室温でマル酸クロリドモノエチルエステル 1.2 g, ジクロロメタン 20 ml の溶液を少しづつ加える。反応液は水洗した後、乾燥する。溶媒を留去すると 3-(N-イソブロピル-N-(2-ジフェニルメタンカルビニル-4-クロロフェニル)カルバモイル)アクリル酸エチル 2.5 g を油状物として得る。本油状物 2.5 g をエタノール 30 ml に溶かし、炭酸カリウム 1.5 g を加え、室温でかきませる。1時間後、100 ml の水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去すると 7-クロロ-3,5-ジヒドロ-5,5-ジフェニル-1-イソブロピル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1日) - オン-3-酢酸エチ

ル 1.8 g を得る。

融点 158~159 °C

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 78.06; H 5.86; N 2.66; Cl 6.74

実験値: C 78.28; H 5.27; N 2.59; Cl 7.08

## 実施例 2-3

1-ベンジル-7-クロロ-8,5-ジヒドロ-5,5-ジフェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1日) - オン-3-酢酸エチルの製造

実施例 2-2において用いられたアセトンの代わりにベンズアルデヒドを用い、実施例 2-2 と同様の操作により目的物を得る。

融点 158~159 °C

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 78.06; H 5.86; N 2.66; Cl 6.74

実験値: C 78.28; H 5.27; N 2.59; Cl 7.08

## 実施例 2-4

1-ベンジル-8,5-ジヒドロ-5,5-ジフェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1日) - オン-3-酢酸エチルの製造

実施例 2-2において用いられた2-アミノ-5-クロロベンゾフェノンの代わりに、2-アミノベンゾフェノンを、アセトンの代わりにベンズアルデヒドをそれぞれ用い、実施例 2-2 と同様の操作により目的物を得る。

融点 189~191 °C

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 78.18; H 5.95; N 2.85

実験値: C 77.89; H 5.81; N 2.78

## 実施例 2-5

1-シクロヘキシル-8,5-ジヒドロ-5,5-ジフェニル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2 (1日) - オン-3-酢酸エチルの製造

実施例 2-2において用いられた2-アミノ-5-クロロベンゾフェノンの代わりに、2-アミノベンゾフェノンを、アセトンの代わりに、シクロヘキサンをそれぞれ用い、実施例 2-2 と同様の操作により目的物を得る。

融点 155~156 °C

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 76.99; H 6.88; N 2.90

実験値: C 76.80; H 6.96; N 2.91

#### 実施例 26

7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-8,5-ジヒドロ-1-インプロビル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オーン-8-酢酸エチルの製造

4-クロロ-2-(2-クロロ-2-ヒドロキシベンジル)アニリン2タ、酢酸50mLの溶液にアセトン3mLを加え、冰冷下かきませながら水素化鉄ナトリウム0.42タを加える。1時間後、反応液を冰水中にあけ、酢酸エチルで抽出する。有機層は希水酸化ナトリウム水溶液で洗つた後、水洗、乾燥する。溶液を留去するとN-インプロビル-2-(2-クロロ-2-ヒドロキシベンジル)-4-クロロアニリン2.8タを油状物として得る。本油状物1.15タをジクロロメタン20mLに溶かし、炭酸水素ナトリウム0.8タを加えた溶液に、室温でフル酸クロリドモノエチルエステル0.5mL、ジクロロメタン5mLの溶液を、少しづつ加え

特開昭57-35576(20)

る。2時間後、反応液に水20mLを加えて3回洗う。乾燥後、ジクロロメタンを留去すると、8-(N-インプロビル-N-(2-(2-クロロ-2-ヒドロキシ)ベンジル-4-クロロフェニル)カルバモイル)アクリル酸エチル1.6タを油状物として得る。本油状物をエタノール80mLに溶解し、炭酸カリウム1タを加え、室温でかきませる。8時間後、100mLの水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶液を留去すると、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-8,5-ジヒドロ-1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オーン-8-酢酸エチル1.5タを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\text{Neat cm}^{-1}$  1780, 1670  
質量スペクトル: ( $\text{M}^+$ ) 485, 487, 489 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 27

7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-8,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ベンゾオキサゼビン-2(1H)-オーン-8-酢酸エチルの製造

実施例 26におけるN-インプロビル-2-(2-クロロ-2-ヒドロキシベンジル)-4-クロロアニリンの代りに、N-メチル-2-(2-クロロ-2-ヒドロキシベンジル)-4-クロロアニリンを用い、同様の操作により目的物を得る。本品はジアステレオマーの混合物である。

赤外吸収スペクトル:  $\text{Neat cm}^{-1}$  1780 (エステル), 1680 (アミド)

質量スペクトル: ( $\text{M}^+$ ) 407, 409, 411 ( $\text{M}^+$ )

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta \text{ CCl}_4$  8.00 (1H, 8.42 (2H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 5.98  $\sim$  6.20 (1H,  $\text{C}_6$ 位の水素))

以上